

24. Edwards C. R. W., Stewart P. M. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 39. — P. 859–865.
25. Erdmann B., Denner K., Gerst H. et al. // Endocr. Res. — 1995. — Vol. 21. — P. 425–435.
26. Ganguly A., Melada G. A., Luetscher J. A., Dowdy A. J. // J. Clin. Endocrinol. — 1973. — Vol. 37. — P. 765–775.
27. Ganguly A., Zager P. G., Luetscher J. A. // Ibid. — 1980. — Vol. 51. — P. 1190–1194.
28. Gardner J. D., Lapey A., Simopoulos A. P., Bravo E. L. // J. Clin. Invest. — 1971. — Vol. 50. — P. 2253–2258.
29. Gomez-Sanchez C. E., Holland O. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 214–219.
30. Gomez-Sanchez C. E. // Endocr. Res. — 1984–1985. — Vol. 10, N 3–4. — P. 609–615.
31. Gomez-Sanchez C. E., Montgomery M., Ganguly A. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1984. — Vol. 59. — P. 1022–1024.
32. Gomez-Sanchez E. P., Zhou M. Y., Gomez-Sanchez C. E. // Steroids. — 1996. — Vol. 61. — P. 184–188.
33. Gomez-Sanchez C. E. // Cardiovasc. Res. — 1998. — Vol. 37. — P. 8–13.
34. Gordon R. D., Gomez-Sanchez C. E., Hamlet S. M. et al. // J. Hypertens. — 1987. — Vol. 5. — Suppl. 5. — P. S103–S106.
35. Gordon R. D., Stowasser M., Klemm S. A., Tunny T. J. // Textbook of Hypertension / Ed. J. D. Swales. — London, 1994. — P. 865–892.
36. Gordon R. D. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 495–511.
37. Hamlet S. M., Tunny T. J., Woodland E., Gordon R. D. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1985. — Vol. 12. — P. 249–252.
38. Hansson J. H., Nelson-Williams C., Suzuki H. et al. // Nature Genet. — 1995. — Vol. 11. — P. 76–82.
39. Higaki J., Bravo E. L. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1993. — Vol. 20. — P. 292–295.
40. Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y. et al. // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 1589–1593.
41. Holland O., Brown H., Kuhnert L. et al. // Hypertension. — 1984. — Vol. 6. — P. 717–723.
42. Irony I., Kater C. E., Biglieri E. G., Shackleton C. H. L. // Am. J. Hypertens. — 1990. — Vol. 3. — P. 576–582.
43. Iwaoka T., Umeda T., Naomi S. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 6. — P. 899–906.
44. Karl M., Lamberts S. W. J., Detera-Wadleigh S. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 76. — P. 683–689.
45. Kem D. S., Weinberger M. H., Gomez-Sanchez C. E. et al. // J. Clin. Invest. — 1973. — Vol. 52. — P. 2272–2277.
46. Lagarh J. H. // Kidney Int. — 1993. — Vol. 44. — P. 1163–1175.
47. Liddle G. W., Blesdoe T., Coppage W. S. // Trans. Assoc. Am. Phycns. — 1963. — Vol. 76. — P. 199–213.
48. Litchfield W. R., Dluhy R. G. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 3. — P. 265–270.
49. Lyons D. F., Kem D. C., Brown R. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 57. — P. 892–896.
50. McAlister F. A., Lewanczuk R. Z. // Can. J. Surg. — 1998. — Vol. 41, N 4. — P. 299–305.
51. McKenna T. J., Sequeira S. J., Heffernan A. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 39. — P. 859–865.
52. Mantero F., Armanini D., Biasoni A. et al. // Hormone Res. — 1990. — Vol. 34, N 10. — P. 175–180.
53. Mantero F., Armanini D., Boscaro M. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 40. — P. 35–44.
54. Milford D. V., Shackleton C. H. L., Stewart P. M. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 43. — P. 241–246.
55. Mollaret D. V., Goulon M., Tournilhac M. // Bull. Soc. Hop. — 1960. — Vol. 76. — P. 491–512.
56. Nomura K., Toraya S., Horiba N. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 75. — P. 323–327.
57. Obeyesekere V. R., Ferrari P., Andrews R. K. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 80. — P. 3381–3383.
58. Ogishima T., Shibata H., Shimada H. et al. // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 10731–10734.
59. Rosolowsky L. J., Campbell W. B. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266. — P. E101–E107.
60. Russell R. P., Masi A. T., Richter E. D. // Medicine. — 1972. — Vol. 51, N 3. — P. 211–225.
61. Stowasser M., Tunny T. J., Klemm S. A., Gordon R. D. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1993. — Vol. 20. — P. 292–295.
62. Streeten D. H., Tomes N., Anderson G. H. // Am. J. Med. — 1979. — Vol. 67. — P. 403–413.
63. Thibonnier M., Schork N. J. // Curr. Opin. Genet. Dev. — 1995. — Vol. 5. — P. 362–370.
64. Ulick S., Chan C. K. // The Adrenal and Hypertension: From Cloning to Clinic / Eds F. Mantero, R. Takeda. — New York, 1989. — P. 313–322.
65. Vallotton M. B. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 7. — P. 47–52.
66. Vallotton M. B. // Ibid. — P. 53–60.
67. Watanabe N., Tsunoda K., Sasano H. et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 179. — P. 123–129.
68. Weinberger M. H., Grim C. E., Hollifield J. W. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 90. — P. 386–391.
69. White P. C. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 3. — P. 220–226.
70. Wilson R. C., Mercado A. B., Cheng K. C., New M. I. // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 80. — P. 2322–2329.
71. Zhou M., Xue D., Foescing M. F., Gomez-Sanchez C. E. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 52. — P. 523–528.

Получила 04.11.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.441-006.55(048.8)

П. С. Ветшев, Д. И. Габаудзе, О. В. Баранова

АДЕНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Факультетская хирургическая клиника им. Н. Н. Бурденко (дир. — проф. С. А. Далвани), кафедра патологической анатомии (зав. — акад. РАН М. А. Пальцев) ММА им. И. М. Сеченова

Дифференциальная диагностика солитарных эутиреоидных образований щитовидной железы (ШЖ) является актуальной проблемой. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние годы в лечении пациентов с указанными поражениями, сохраняется неудовлетворенность врачей, особенно хирургов, его результатами. Большинство исследователей сходятся во мнении о том, что на современном этапе развития клинической медицины для успешного лечения узловых образований ШЖ необходимо владеть достоверной информацией об их морфологической структуре [3–5, 7–9, 11, 12, 14, 17, 24, 25, 37, 78]. Именно знание морфологической формы узлового эутиреоидного образования ШЖ является основой для выбора адекватной тактики ле-

чения каждого конкретного больного, позволяет выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства, что в свою очередь ведет к снижению числа неадекватных и повторных оперативных вмешательств и частоты рецидивов заболевания [1, 6–9, 15, 16, 29, 41, 52, 65, 77]. В широкой клинической практике до сих пор нередко используются такие неопределенные, малоинформативные термины, как так называемый узловой эутиреоидный зоб (УЭЗ), либо "многоузловой зоб", часто встречающиеся в печатных изданиях и применяемые без необходимой морфологической конкретизации [1, 7, 17, 23 и др.]. Более того, нередко можно встретить примеры того, как диагноз "узловой эутиреоидный зоб" является окончательным клиническим диагно-

зом, на основе которого планируется дальнейшее терапевтическое или хирургическое лечение, изучаются отдаленные результаты лечения больных и разрабатываются критерии их прогноза. Вместе с тем УЭЗ следует рассматривать как собирательное понятие, объединяющее ряд заболеваний, поражающих ЩЖ, проявляющихся клинически наличием узлового зоба и эутиреоидным состоянием: узловой коллоидный зоб (УКЗ), киста ЩЖ, аденома ЩЖ, рак ЩЖ, гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и др. Исходя из общепринятого положения о том, что отправной точкой построения диагноза является принцип нозологии, а сам диагноз должен отражать ту или иную нозологическую единицу (форму), термин УЭЗ вряд ли может быть применен при формулировании окончательного клинического диагноза. По-видимому, он уместен лишь в самом начале диагностического поиска в качестве своего рода отправной точки или рабочего диагноза.

Одной из важнейших проблем эндокринной хирургии, вызывающей немалое число противоречий, являются вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения доброкачественных опухолей ЩЖ — аденом из фолликулярных клеток (АФК), которые нередко скрываются под "маской" УЭЗ.

По современным представлениям, опухоли ЩЖ возникают из 4 типов клеток: фолликулярных А-клеток, фолликулярных так называемых В-клеток (клеток Гюртле—Ашкенази, зоинофильных клеток, оксифильных клеток, онкоцитов), парафолликулярных С-клеток и из нетиреоидных ("пришлых") неэпителиальных клеток. По данным различных литературных источников, доброкачественные и злокачественные поражения с фолликулярно-клеточной дифференциацией составляют 90—95% опухолей ЩЖ [32, 40, 85].

АФК (фолликулярная аденома) — доброкачественная инкапсулированная опухоль ЩЖ, возникающая из А- и В-клеток ЩЖ. Парафолликулярные или С-клетки не участвуют в формировании аденом ЩЖ, а являются источником С-клеточных аденокарцином и медуллярного рака [2, 5, 8, 36, 76].

Заболевание чаще встречается у лиц молодого возраста, преимущественно у женщин в соотношении 5:1 или 6:1. По отношению ко всем узловым образованиям ЩЖ АФК встречаются в соотношении 1:10. Известные сложности в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей не позволяют выявить их истинную частоту [28, 61]. Полагают, что частота АФК ЩЖ колеблется от 3 до 12% [3, 31, 83] и среди всех фолликулярных опухолей при плановом гистологическом исследовании 20% в конечном итоге оказываются фолликулярными раками [40, 64].

Основой морфологической верификации АФК является прежде всего современная классификация. Выделяют следующие гистологические типы АФК ЩЖ (МКБ-10, ВОЗ, 1995): фолликулярная аденома (М8330/0); микрофолликулярная аденома (М8333/0); макрофолликулярная аденома (М8334/0).

Некоторые клиницисты и морфологи [18] в клинической практике используют более подробную

классификацию доброкачественных опухолей ЩЖ, в соответствии с которой различают следующие варианты: трабекулярная (эмбриональная) аденома; микрофолликулярная (фетальная) аденома; коллоидная (простая) аденома; онкоцитарная (В-клеточная) аденома.

По нашему мнению, более современной и клинически адекватной является классификация АФК по P. R. Larsen, T. F. Davis [85]:

Обычные

Трабекулярная, солидная (эмбриональная) аденома

Микрофолликулярная (фетальная) аденома

Нормофолликулярная (простая) аденома

Макрофолликулярная (коллоидная) аденома

Варианты

Гиалинизирующая трабекулярная аденома

Онкоцитарная (оксифильная или Гюртле-клеточная, В-клеточная) аденома

Аденома с папиллярной гиперплазией

Гиперфункционирующая ("токсическая") аденома

Атипическая (гиперцеллюлярная) аденома

Как правило, АФК имеют тенденцию к медленному росту внутри капсулы из "спрессованной" вокруг нее ткани ЩЖ и могут оставаться без увеличения размеров в течение многих лет. Со временем развивается фиброзная капсула, окружающая аденому, благодаря чему она становится более плотной и эластичной по сравнению с окружающей тканью железы. Чаще всего аденомы клинически бессимптомны [13, 24, 28, 37]. Вместе с тем иногда могут развиваться такие симптомы, как дисфагия, дисфония, стридорозное дыхание, однако в подавляющем большинстве наблюдений АФК редко достигают таких размеров, чтобы обусловить указанные симптомы [40, 62]. В редких случаях возникшее в опухолевом узле спонтанное кровоизлияние может вызвать увеличение размеров узла, местную болезненность и напряжение. При этом могут развиваться транзиторные симптомы тиреотоксикоза с повышением уровня T_4 и подавлением поглощения радиоактивного йода экстранодулярной тканью ЩЖ [85].

В некоторых случаях в решении вопросов диагностики АФК помогает семейный анамнез. Так, у больных с синдромом МЭН-1 (аденома гипофиза, гиперпаратиреоз, островковоклеточные опухоли поджелудочной железы) могут быть выявлены АФК ЩЖ аденомы надпочечников и др. [32, 77]. По данным ряда исследователей, у 6% больных с АФК отмечен семейный анамнез злокачественных поражений ЩЖ [40, 85]. АФК ЩЖ с частотой от 0,8 до 1,4% встречаются также при наследственно обусловленных синдромах — болезни Каудена (Cowden), синдроме Гарднера (Gardner), иногда сочетаются с семейным полипозом толстой кишки [37, 62]. Одним из серьезных факторов, способствующих развитию АФК, в ряде случаев может быть имевшееся в анамнезе облучение [28].

Важно отметить, что клинически весьма сложно отличить аденому ЩЖ от других узловых эутирео-

идных образований. В типичных случаях аденома пальпируется как округлое солитарное образование в ЩЖ, однако в некоторых наблюдениях, в частности после облучения, могут быть выявлены истинные множественные АФК [85]. Большинство исследователей сходятся во мнении о том, что фиксация опухолевого узла к претиреоидным мышцам или трахее — тревожный признак, косвенно свидетельствующий в пользу злокачественного поражения [40, 62, 66].

В настоящее время в клинической практике для выявления узловых эутиреоидных образований ЩЖ наиболее широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ) [4, 6—9, 13—15, 27, 33, 49]. Современные ультразвуковые диагностические системы обеспечивают получение двухмерных (2D) изображений АФК с информацией, достаточной для формирования представления об опухолевом узле и соответствующего диагностического суждения. Однако во многих случаях по двухмерным сечениям специалисту бывает непросто представить сложную геометрическую форму АФК и ее неоднородную внутреннюю структуру, а также адекватно оценить пространственные взаимоотношения АФК и окружающих ее анатомических структур. В связи с этим в последние годы активно ведутся работы по получению 3D-изображений для всех лучевых методов диагностики. В отличие от рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и других методов исследования УЗИ имеет значительно большую оперативность изображений АФК в произвольно задаваемых плоскостях сканирования; диагностическая ультразвуковая аппаратура относительно портативная и недорогая.

При УЗИ АФК характеризуется наличием узлового образования как правильной, круглой или овальной, так и неправильной формы, с четкими контурами, умеренно гипоэхогенной структуры [59, 62], иногда содержащего крупные анэхогенные участки (зоны распада) [67]. Мнения авторов о наличии гипоэхогенного венчика при АФК ЩЖ различны. Так, некоторые исследователи сообщают, что гипоэхогенный венчик более характерен для АФК и злокачественных образований, и рассматривают этот признак как тревожный в плане злокачественного поражения ЩЖ [64]. Другие же авторы считают гипоэхогенный венчик одним из основных ультразвуковых признаков коллоидного зоба [55]. По их мнению, морфологическим субстратом гипоэхогенного венчика является сосудистая зона по периферии узла, что подтверждается данными, получаемыми при цветном доплеровском картировании кровотока [60]. В то же время многие исследователи отмечают, что ультразвуковая картина при раке ЩЖ схожа с таковой при АФК, что и является основной причиной ложноотрицательных диагностических заключений УЗИ [55, 67]. Чувствительность УЗИ при выявлении АФК при солитарном поражении колеблется в широких пределах — 47—74% [9, 20, 27, 33, 59, 68]. Такие колебания чувствительности у разных авторов обусловлены, по всей видимости, неоднозначностью клинико-морфологических подходов, разнообразием применяемой аппаратуры, различиями в квалификации специалистов.

Одним из важнейших методов, которому также отводится первостепенная роль в дооперационной диагностике АФК, является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) [2—5, 9, 10, 15, 62, 84]. Указанная процедура является достаточно эффективным диагностическим методом, несложным с технической точки зрения и не требующим анестезии. При необходимости ее можно проводить многократно, осложнения практически не отмечаются. Чувствительность метода, по данным разных исследователей, составляет 60—94%, специфичность достигает 64—86% [4, 12, 14, 20, 49, 59].

Некоторые исследователи предпочитают толстоигольную биопсию ЩЖ, отмечая ее преимущества [63]. Вместе с тем есть сообщения [84, 87], о том, что ТАБ и толстоигольная биопсия приблизительно одинаково эффективны в диагностике аденом ЩЖ, но при толстоигольной биопсии отмечают большее число осложнений. Имеются также единичные публикации о применении ТАБ без аспирации, что, по мнению авторов, позволяет получать более качественные пунктаты [21]. Многие авторы сходятся во мнении о том, что использование толстоигольной биопсии в дополнение к ТАБ может улучшить диагностическую ценность последней в трудных случаях [73, 83].

Мы разделяем точку зрения некоторых исследователей о том, что несовпадение клинического и цитологического диагнозов является результатом либо неверной оценки клинических проявлений заболевания и данных дополнительных методов исследования, либо неадекватной оценки цитограммы пунктата, либо сочетанием АФК с другими заболеваниями ЩЖ, в связи с чем клинические и лабораторные признаки оказываются как бы "смазанными", не отражающими истинный характер патологических изменений в ЩЖ [2, 3, 32]. Вместе с тем следует согласиться с мнением ряда авторов в том, что информативность полученного при ТАБ материала во многом зависит от опыта и умения специалиста — скудные неадекватные пунктаты, как правило, оказываются малоинформативными, не позволяя даже опытному цитологу оценить весь спектр патологических изменений в железе и поставить диагноз АФК [5, 9, 37, 50, 55].

Недостатком ТАБ является то, что манипуляция осуществляется практически "вслепую", опираясь на данные пальпации. Следовательно, невозможно исследовать этим методом небольшие узловые образования, недоступные пальпации. Поэтому возможность получить клеточный материал прицельно из патологического очага является важным фактором повышения информативности исследования при АФК ЩЖ.

Наибольшую перспективу развития визуального контроля при проведении пункционной биопсии современные исследователи видят в использовании УЗИ [15, 49, 55, 67]. Согласно современным данным, ТАБ с ультразвуковым наведением существенно повышает диагностические возможности этих методов при узловых эутиреоидных образованиях ЩЖ, позволяя увеличить чувствительность до 93%, а специфичность до 89% [47, 81], что совпадает с результатами наших исследований — чувствительность и специ-

фичность составляют 91,7 и 88,1% соответственно. Тем не менее некоторые авторы не разделяют эту точку зрения, считая, что метод ТАБ имеет ограниченные возможности в плане дифференциальной диагностики АФК и высокодифференцированной фолликулярной аденокарциномы в связи со сходными патоморфологическими изменениями, обнаруживаемыми в пунктатах [39, 62, 63].

Определенный прогресс в этой области достигнут группой исследователей, использующих для выявления тиреоидных раковых клеток цитогенетический метод экстрагирования рибонуклеиновой кислоты (РНК) из биоптата фолликулярных опухолей ЩЖ при тонкоигольной аспирационной биопсии [89]. Метод основан на определении экспрессии антигена CD44, которая очень высока в злокачественных клетках и практически не определяется в клетках АФК ЩЖ [54].

Большой интерес исследователей, занимающихся вопросами диагностики и лечения заболеваний ЩЖ (в том числе и АФК), привлекает УЗИ с цветным доплеровским картированием кровотока, позволяющим одновременно получать изображение интересующего объекта и сосудистой сети органа [46, 74]. Высокая разрешающая способность аппаратов, оснащенных доплеровским датчиком, обеспечивает определение паренхиматозного кровотока, невидимого для традиционного УЗИ, а высокая чувствительность датчиков (частота 8—10 МГц) — регистрацию минимальной скорости кровотока. Таким образом, цветная доплерография позволяет оценить не только ангиоархитектонику АФК ЩЖ, но и их функциональные особенности. Среди диагностических критериев оценивают степень васкуляризации аденомы, изменение общего числа и диаметра артериол, максимальное значение скорости кровотока в систолу, величину объемного кровотока в единицу времени. По данным исследователей, характер ангиоархитектоники собственно узловых образований зависит от его функциональной активности [60]. Чем выше функциональная активность опухолевого узла, например "токсической" аденомы, тем насыщеннее его сосудистый рисунок и выше скорость кровотока. Это, по мнению авторов [79], является еще одним аргументом в пользу ограничения показаний к радионуклидной скинтиграфии (РНС). Тем не менее РНС все еще остается одним из распространенных методов, применяемых для обследования пациентов с узловыми эутиреоидными образованиями ЩЖ, в том числе и АФК [13, 14, 44, 56, 66, 69]. Вместе с тем трудно не согласиться с мнением ряда исследователей о том, что на современном этапе развития тиреологии выявление узловых эутиреоидных образований ЩЖ, в частности АФК, с помощью РНС малооправданно, так как полученная с помощью данного метода информация не представляет большой диагностической ценности [14, 56]. К недостаткам метода следует отнести необходимость введения радиоактивного вещества в организм пациента, сложности, возникающие при выявлении мелкоочаговых образований (менее 15 мм), и невозможность дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных узловых образований [66]. Появились публикации

ряда авторов об успешном выявлении малигнизации аденом ЩЖ при одновременном использовании двух изотопов — ^{201}Th и ^{123}I [44]. Вместе с тем указанные авторы, равно как и большинство других исследователей, не считают целесообразным рутинное использование РНС для дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ [14, 56, 66, 69].

В последние годы появляется все больше работ о применении современных высокотехнологичных методов в диагностике АФК ЩЖ, таких как КТ и МРТ [38, 58, 79]. В типичных клинических случаях КТ и МРТ не имеют сколько-нибудь статистически значимых преимуществ перед УЗИ в сочетании с ТАБ под ультразвуковым контролем. Целесообразность их применения оправдана при эктопированном зобе и для выявления инвазии смежных структур при местно-распространенной форме рака. Большинство исследователей (мы причисляем себя к их числу), учитывая вышеизложенное, а также высокую стоимость и малую доступность для большинства пациентов КТ и МРТ, не считают их методом выбора при большинстве заболеваний ЩЖ, в том числе и при АФК.

Определенный интерес в связи с этим представляет использование рентгенофлюоресцентного анализа концентрации интратиреоидного стабильного йода (ИСЙ), дающего возможность применять данное исследование в качестве скринингового в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ. Необходимо отметить, что современными экспериментальными работами было доказано наличие существенного дефицита ИСЙ в очаге поражения при раке ЩЖ [88]. Это связано с тем, что в клетках большинства злокачественных образований отсутствуют полирибосомы, синтезирующие тиреоглобулин, в котором хранится ИСЙ. Вместе с тем следует подчеркнуть, что методика определения ИСЙ с использованием рентгенофлюоресцентного анализа, обладая высокой чувствительностью в выявлении узловых поражений ЩЖ на ранних стадиях, характеризуется малой специфичностью, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики между доброкачественными эутиреоидными узловыми образованиями, в том числе АФК, и раком ЩЖ [26]. В связи с этим интерпретация результатов исследования уровня ИСЙ должна проводиться в комплексе с данными других методов диагностики. Однако в доступной литературе мы не встретили работ, посвященных применению рентгенофлюоресцентного анализа концентрации ИСЙ при АФК ЩЖ.

АФК объединяет группу доброкачественных опухолей, гистологическая структура которых соответствует определенным этапам развития ЩЖ от эмбрионального периода до завершения ее дифференцировки.

Трабекулярная (эмбриональная) аденома состоит из столбцов клеток, сгруппированных в плотные тяжи. Гиалинизирующая трабекулярная аденома имеет выраженные гиалиновые отложения как в цитоплазме, так и во внеклеточном пространстве. По своему гистологическому строению она может напоминать медуллярный или папиллярный рак, но является все же доброкачественной опухолью [71]. Микрофолликулярная (фетальная), нормофолликулярная (простая) и макрофолликулярная

(коллоидная) аденомы получили свое название от размеров фолликулов в сравнении их с таковыми в неизменной ткани ЩЖ. Большинство авторов сходятся во мнении о том, что гистологическое различие между этими типами аденом достаточно выражено, но не имеет принципиального клинического значения [2, 3, 5, 18, 34, 39]. Наиболее сложным цитологическим вариантом является оксифильная аденома (онкоцитарная аденома, Гюртле-клеточная аденома, аденома из клеток Гюртле-Ашкенази, опухоль Лангханса ЩЖ), которая состоит преимущественно из крупных клеток с гранулярной эозинофильной цитоплазмой. С момента первого описания Гюртле-клеточных опухолей в литературе продолжают дискуссии относительно их происхождения, клинического течения, классификации, диагностики, хирургического лечения и прогноза. Хотя все такие опухоли считаются некоторыми авторами потенциально злокачественными, биологическое поведение и клиническое течение онкоцитарных опухолей тесно коррелируют с гистологической картиной и наличием либо отсутствием признаков инвазии [5, 37, 45]. Гюртле-клеточная опухоль, как правило, высокодифференцирована, имеет тенденцию к более агрессивному течению по сравнению с другими типами АФК. Трудно не согласиться с мнением некоторых авторов о том, что, поскольку при ТАБ невозможно установить наличие сосудистой либо капсулярной инвазии, на предоперационном этапе диагностики дифференциальный диагноз между онкоцитарной аденомой и Гюртле-клеточной карциномой весьма затруднителен [35, 36]. В качестве основного метода диагностики в данной ситуации авторы рекомендуют гистологическое исследование [45, 64]. В то же время другие исследователи оспаривают полную адекватность срочного гистологического исследования в связи с большим числом как ложноотрицательных, так и ложноположительных заключений [9, 70, 72].

Некоторые нормофолликулярные аденомы могут содержать псевдопапиллярные структуры, являющиеся, по мнению ряда исследователей, проявлением локализованной гиперактивности и чаще встречающиеся в аденомах с автономной функцией. Эти редкие опухоли продуцируют повышенное количество тиреоидных гормонов независимо от уровня тиреотропного гормона гипофиза, а на сцинтиграммах характеризуются увеличенным поглощением йода в отличие от пониженного поглощения радиофармпрепарата окружающей ткань, включая и контралатеральную долю [66, 85]. В случаях, когда такая аденома сопровождается клиническими явлениями тиреотоксикоза, ее обозначают термином "токсическая аденома" [15, 32, 40].

Макроскопическая и гистологическая картина атипических (гиперцеллюлярных) аденом сходна с таковой при злокачественных опухолях ЩЖ, но характеризуется отсутствием признаков инвазии. Атипические аденомы, по данным авторов [2, 43, 77], составляют менее 3% всех доброкачественных фолликулярно-клеточных опухолей. По результатам наблюдения этих аденом в отдаленные сроки у пациентов с установленным цитологическим диагнозом АФК, которым была выполнена отсроченная операция (от 1 мес до 7,9 лет после цитологического заключения), авторами показано, что некоторые из них обладают свойствами преинвазив-

ной аденокарциномы или фолликулярного рака *in situ* [28, 40, 52].

Для сравнительной оценки гистологической и цитологической картины АФК ЩЖ весьма перспективным представляется используемый небольшой группой авторов так называемый полуколичественный метод исследования патологических изменений в железе, при котором оценивают выраженность нескольких отдельных признаков и дают заключение о морфологической картине в целом [2, 5]. Авторами установлено, что при каждом гистологическом типе АФК выявляются характерные именно для этой формы аденом гистологическая и, что особенно важно, цитологическая картины. Так, в частности, ими выявлены существенные различия клеток Гюртле-Ашкенази при онкоцитарной аденоме и АИТ, которые проявлялись в том, что при опухолевом поражении В-клетки имели "размытые", фестончатые контуры и более гиперхромные ядра. Авторами также выявлены цитологические различия в локализации очагов лимфоидной инфильтрации при УКЗ и АФК.

Традиционно основными критериями, по которым в настоящее время оценивается доброкачественный либо злокачественный характер фолликулярно-клеточных опухолей ЩЖ, являются капсулярная или сосудистая инвазия, распространение патологического процесса в смежные анатомические структуры, метастазы в регионарные лимфатические узлы и отдаленные метастазы. Однако при различных вариантах АФК при ТАБ такие показатели, как клеточная атипия, включая размер ядер, ядерный митоз, клеточный полиморфизм и некроз, не имеют непосредственного отношения к злокачественности [3, 18, 62, 63]. В связи с этим некоторые исследователи [83] для интерпретации результатов цитологического исследования при ТАБ фолликулярных опухолей ЩЖ вводят следующие варианты заключений: I вариант — доброкачественные изменения, II вариант — подозрительные изменения или фолликулярная неоплазия, III вариант — злокачественные изменения. Тактика ведения пациентов с фолликулярной неоплазией до настоящего времени четко не определена, так как все еще не выработаны конкретные диагностические критерии, по которым можно было бы отобрать больных с истинно злокачественными изменениями из всей группы подозрительных цитологических заключений.

В то же время установление диагноза по результатам срочного гистологического исследования в значительной степени зависит от количества срезов гистологического материала, более того, ориентация по свежемороженому тканевым препаратам достаточно трудна, а артефакты, связанные с быстрой заморозкой гистологического материала, существенно снижают качество исследования [8, 9, 48]. Следует также отметить, что указанная процедура занимает много времени и поэтому малопривлекательна для хирургов при дифференциальной диагностике АФК. Вот почему в последние годы многие исследователи в ходе операции не считают целесообразным рутинное применение срочного гистологического исследования, особенно при подозрении на фолликулярно-клеточную опухоль [51, 64, 70, 85]. При этом необходимо подчеркнуть, что до сих пор "золотым стандартом" диагностики АФК ЩЖ является лишь плановое гистологиче-

ское исследование, к сожалению, значительно отсроченное по времени относительно оперативного вмешательства [37, 40].

Пути улучшения лечения этой категории больных также во многом связаны с оптимизацией интраоперационного этапа диагностики, с доведением его точности до уровня планового гистологического исследования. С этих позиций особого интереса заслуживают появившиеся в последние годы сообщения о первом опыте применения интраоперационной лазерной аутофлюоресцентной спектроскопии (ИОЛАС) или "оптической экспресс-биопсии" для уточнения морфологического характера поражения ЩЖ и выбора адекватного объема оперативного вмешательства [8, 9]. Суть метода заключается в различной способности к аутофлюоресценции клеток доброкачественных и злокачественных образований [19, 61]. К достоинствам метода следует отнести в первую очередь короткое время исследования (не более 1—2 мин — экспресс-метод), глубокое проникновение излучения в ткани, что дает возможность диагностировать даже небольшие опухоли в толще паренхимы ЩЖ, портативность и мобильность аппаратуры. Кроме того, указанная методика не требует введения пациентам диагностических препаратов, тем самым позволяя избежать токсических эффектов и аллергических реакций. Вместе с тем в изученной литературе мы не встретили сообщений о применении ИОЛАС в диагностике и лечении АФК ЩЖ.

Разработка и внедрение ИОЛАС в клиническую практику, по нашему мнению, позволят значительно расширить возможности интраоперационной диагностики в определении оптимального объема операции при АФК ЩЖ, особенно в сочетании с интраоперационным УЗИ. Интраоперационное УЗИ, по данным разных авторов, дает возможность выявлять дополнительные узловые образования, не обнаруженные на дооперационном этапе диагностики, что в ряде случаев приводит к расширению запланированного объема оперативного вмешательства [6, 9, 33, 68].

Некоторые авторы при подозрении на АФК ЩЖ применяют понятие "фолликулярная неоплазия", при этом полагая, что пациенты с таким дооперационным диагнозом должны безотлагательно подвергаться оперативному лечению по онкологическим критериям, имея в виду, что по данным ТАБ не представляется возможным окончательно исключить высокодифференцированный вариант фолликулярного рака либо фолликулярный вариант папиллярного рака [32, 40, 51, 62, 64, 77, 85]. Принимая во внимание все перечисленное выше, эта группа исследователей предпочитает использовать при АФК расширенные операции, в частности гемитиреоидэктомию с субтотальной резекцией контралатеральной доли ЩЖ [42, 51]. Другие авторы [68] рекомендуют распределять больных на 3 группы риска в зависимости от возраста больного, размера и интенсивности роста узла, функционального состояния узлового образования и наличия облучения шеи и головы в анамнезе. Пациентам из групп минимального и среднего риска, по мнению этих исследователей, показаны супрессивная терапия АФК тиреоидными гормонами и ультразвуковой контроль каждые 6 мес [62, 82]. Оперативному лечению в объеме гемитиреоидэктомии подлежат пациенты групп среднего и высокого риска, а так-

же пациенты, у которых консервативная терапия оказалась неэффективной. Многие исследователи сходятся во мнении, с которым трудно не согласиться, что при подтвержденном с помощью ТАБ диагнозе АФК больным показано удаление пораженной доли с перешейком ЩЖ, а не резекция пораженной доли и тем более экономная резекция [9, 48, 52, 57, 78]. Такая тактика в подавляющем большинстве наблюдений исключает необходимость более рискованной повторной операции при получении результатов планового гистологического исследования, благодаря чему удается свести до минимума число возможных осложнений (повреждение возвратных гортанных нервов, парашитовидных желез, трахеи, крупных сосудов), исключить отрицательное влияние повторного общего обезбоживания и неизбежную психическую травму пациента.

В ряде сообщений исследователи указывают на то, что ТАБ является не только диагностической, но и лечебной процедурой в случае, когда доброкачественная опухоль ЩЖ представлена небольшой (до 1 см в диаметре) гиперфункционирующей ("токсической") аденомой, рекомендуя применение различных методов склерозирования под ультразвуковым контролем [15, 22, 31, 86]. В качестве склерозирующего агента большинство клиницистов рекомендуют 96% раствор этанола.

Широкое распространение эндоскопической хирургии за последние годы, связанное в первую очередь с достижениями научно-технического прогресса, совершенствованием эндоскопической видеотехники, специального инструментария, необходимого для прецизионной техники дистанционного оперирования, вызвало вполне закономерный интерес у хирургов-эндокринологов. Появились первые сообщения о применении эндоскопической видеотехники в оперативном лечении доброкачественных узловых образований ЩЖ [76, 87]. Вместе с тем, если эндоскопические операции при узловом коллоидном зобе, по-видимому, в ближайшем будущем могут обоснованно получить признание у хирургов-тиреоидологов, то применение их в хирургическом лечении АФК ЩЖ еще находится на стадии клинических исследований и набора достаточного для обобщения числа наблюдений [30, 53, 75].

Следует приветствовать появляющиеся в последнее время в периодической литературе публикации, посвященные вопросам изучения отдаленных результатов хирургического лечения АФК ЩЖ. Так, группой исследователей [62, 78] проведено ретроспективное исследование оставшейся ткани ЩЖ в отдаленные сроки (2—5 лет) после гемитиреоидэктомии по поводу солитарной АФК с применением диагностического комплекса, включавшего УЗИ, сцинтиграфию и ТАБ. Авторами показано, что у пациентов, принимавших после операции L-тироксин в ТТГ-супрессивной дозе, в удаленной контралатеральной доле отсутствовали какие-либо признаки поражения ткани ЩЖ. Однако у 31% больных, не принимавших этот препарат, в оставшейся ткани железы был выявлен рецидив заболевания. В то же время другие авторы [41] на основании гистопатологического исследования биоптатов отсроченной операции у пациентов, не получавших ТТГ-супрессивную терапию, не выявили каких-либо дополнительных узловых

образований в ЩЖ у 71% больных. В связи с этим весьма интересным представляется сообщение группы авторов [80] по материалам 38-го Всемирного конгресса по хирургии (Вена, 1999), в котором приводится опыт изучения отдаленных результатов хирургического лечения Гюртле-клеточных аденом. Авторами показано, что у пациентов после резекции пораженной доли ЩЖ даже при морфологически подтвержденном диагнозе АФК возможен рецидив заболевания в оставшейся ткани ЩЖ, а также имплантационный подкожный рецидив в послеоперационном рубце, что в очередной раз свидетельствует об агрессивном течении Гюртле-клеточных аденом. По мнению этих исследователей, оптимальным объемом оперативного вмешательства при онкоцитарных аденомах должно быть как минимум удаление пораженной доли ЩЖ.

Таким образом, АФК ЩЖ являются относительно новой, недостаточно исследованной и далекой от окончательного решения проблемой эндокринной хирургии. Вопросы, касающиеся этиологии, морфогенеза, диагностики, тактики лечения и отдаленных результатов АФК, мало изучены и не сведены в единую целостную систему. Несмотря на достаточную актуальность рассматриваемых вопросов, в доступной литературе мы встретили мало работ, посвященных этой проблеме, а соответствующие разделы в специальных руководствах отличаются предельной краткостью либо отсутствуют.

Изложенное выше свидетельствует о настоятельной необходимости дальнейших исследований, направленных на улучшение комплексной дооперационной и интраоперационной диагностики АФК, определение оптимальной тактики лечения и адекватного объема оперативного вмешательства у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю. К. Система раннего активного выявления, хирургического лечения и реабилитации больных с узловым зобом в эндемическом очаге: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997.
2. Баранова О. В., Габаидзе Д. И. // Арх. пат. — 1999. — № 5. — С. 46.
3. Белобородов В. А., Пинский С. Б., Мясников В. Г. // Материалы восьмого (десятого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 54.
4. Бондаренко В. О. Комплексная экспресс-диагностика и тактика хирургического лечения заболеваний щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994.
5. Бронштейн М. Э. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 3. — С. 30—37.
6. Ветшев П. С., Кузнецов Н. С., Чилингарики К. Е., Ванушко В. Э. // Там же. — № 4. — С. 7—8.
7. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Чилингарики К. Е., Кузнецов Н. С. // Там же. — 1998. — № 2. — С. 4—8.
8. Ветшев П. С., Чилингарики К. Е., Ипполитов Л. И. и др. // Там же. — 1999. — № 1. — С. 17.
9. Ветшев П. С., Чилингарики К. Е., Золотаревский В. Б. и др. // Материалы восьмого (десятого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 89.
10. Виотченко С. Л., Океанова Т. А., Бронштейн М. Э. и др. // Пробл. эндокринол. — 1993. — Т. 39, № 6. — С. 30—33.
11. Герасимов Г. А. // Там же. — 1996. — № 3. — С. 43—48.
12. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. // Там же. — 1998. — № 5. — С. 35—41.
13. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Гончаров Г. Ф. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы. — М., 1994. — С. 48.
14. Демин Л. Д., Моторина Т. А. // Ультразвуковая диагностика и дополнительные исследования: Тез. докл. 5-й Международной конф. — М., 1995. — С. 7.
15. Заболевания щитовидной железы / Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С., Чилингарики К. Е. — М., 1996. — С. 3—7.
16. Кицманюк З. Д., Чойнозов Е. Л., Балацкая Л. Н. и др. // Актуальные вопросы онкологии: Материалы науч.-практ. конф., посвящен. 50-летию онкологической службы Алтайского края. — Барнаул, 1996. — С. 191—192.
17. Комиссаренко И. В. // Журн. практ. врача. — 1996. — № 4. — С. 12—15.
18. Краевский Н. А., Смолянинов А. В., Саркисов Д. С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. — М., 1993.
19. Кузин М. И., Кузин Н. М., Шкроб О. С. и др. // Хирургия. — 1995. — № 5. — С. 35—37.
20. Олышанский В. О. Клиническая оценка ультразвукового метода и выбор оптимального объема оперативного вмешательства у больных с опухолями щитовидной железы: Метод. рекомендации. — М., 1996. — С. 7—8.
21. Пантелеев И. В., Бронштейн М. И., Ванушко В. Э. // Материалы восьмого (десятого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 233.
22. Плешков В. Г., Барсуков А. Н., Коноплев О. А. и др. // Там же. — С. 245.
23. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы / Пинский С. Б., Калинин А. П., Белобородов В. А. и др. — Иркутск, 1999.
24. Романчишин А. Ф., Гостимский А. В. // Материалы 5-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Ульяновск, 1996. — С. 113—118.
25. Селиверстов О. В., Привалов В. А., Демидов А. К. и др. // Труды международного науч.-практ. конф. — Трехгорный, 1998. — С. 102—104.
26. Томашевский И. О. // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 3. — С. 29—32.
27. Ahuja A., Chick W., King W. // J. Clin. Ultrasound. — 1996. — Vol. 24, N 3. — P. 129—133.
28. Asakawa H., Kobayashi T., Komoike Y. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 137, N 4. — P. 360—364.
29. Barczynski M., Cichon S., Anielski R. // Przegl. Lek. — 1996. — Vol. 53, N 2. — P. 51—53.
30. Bellantone R. et al. // Am. J. Surg. — 1999. — Vol. 177, N 4. — P. 342—343.
31. Bennedbaek F. N., Karstrup S., Hegedus L. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, N 3. — P. 240—250.
32. Bernante P. et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. — 1998. — Vol. 17, N 1. — P. 125—126.
33. Brkjacic B., Cuk V., Tomic-Brzac H. et al. // J. Clin. Ultrasound. — 1994. — Vol. 22, N 2. — P. 71—76.
34. Cheifetz R. E., Davis N. L., Robinson B. W. et al. // Am. J. Surg. — 1994. — Vol. 167, N 5. — P. 531—534.
35. Chen H. et al. // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 123, N 4. — P. 234—240.
36. Chen Y., Udelsman R. // Textbook of Endocrine Surgery / Eds O. H. Clark, Q.-Y. Duh. — Berlin, 1997. — P. 256—264.
37. DeGroot L. J., Larsen P. R., Hennemann G. The Thyroid and Its Disease. — 6-th Ed. — Edinburgh, 1996. — P. 347—356.
38. Delbridge L., Lean C. L., Russel P. et al. // World J. Surg. — 1994. — Vol. 18, N 4. — P. 512—517.
39. De-Micco C., Vasko V., Garcia S. et al. // Surgery. — 1994. — Vol. 116. — P. 1031—1035.
40. Doherty G. M. // Textbook of Endocrine Surgery / Eds O. H. Clark, Q.-Y. Duh. — Berlin, 1997. — P. 618—637.
41. Dvorak J., Vlcek V., Neemann J. et al. // Rozhl. Chir. — 1999. — Vol. 78, N 1. — P. 16—20.
42. Estenne B., Lenormand M. E., Boidart F. // Chirurgie. — 1997. — Vol. 122, N 10. — P. 545—548.
43. Farahani J., Bucsky P., Parlowsky T. et al. // Cancer. — 1997. — Vol. 80, N 11. — P. 2156—2162.
44. Foldes L., Levay A., Stotz G. // Eur. J. Nucl. Med. — 1993. — Vol. 20, N 4. — P. 330—333.
45. Francoriano F. et al. // G. Chir. — 1998. — Vol. 19, N 11—12. — P. 449—452.
46. Fukunari M., Tanaka Y., Fukumitsu M. et al. // 36-th World Congress of Surgery: Abstract Book. — Lisbon, 1995. — P. 83. — N 332.
47. Fukunari N., Wada N., Miyajima K. et al. // 38-th World Congress of the International Society of Surgery: Abstract Book. — Vienna, 1999. — P. 228.
48. Gal L., Solymosi T., Lukacs G. // 36-th World Congress of Surgery: Abstract Book. — Lisbon, 1995. — P. 197. — N 788.
49. Gimondo P., Mirk P., Messina G. et al. // Minerva Med. — 1993. — Vol. 84, N 12. — P. 671—680.

50. Goutzamanis G., Gamvros O., Fotiadou P. et al. // 38-th World Congress of the International Society of Surgery: Abstract Book. — Vienna, 1999. — P. 228.
51. Hamming J. F., Vriens M. R., Guslings B. M. et al. // Wld J. Surg. — 1998. — Vol. 22, N 6. — P. 575–580.
52. Hermus A. R. et al. // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 20. — P. 1438–1447.
53. Iacconi P. et al. // Surg. Endocr. — 1999. — Vol. 13, N 3. — P. 314–315.
54. Karmakar T., Dey P. // Diagn. Cytopathol. — 1995. — Vol. 12, N 2. — P. 148–151.
55. Katagiri M., Harada T., Kivono T. // Thyroidol. Clin. Exp. — 1994. — Vol. 6, N 1. — P. 21–26.
56. Kneafsey B., Gillen P., Brady M. P. // Irish J. Med. Sci. — 1994. — Vol. 163, N 10. — P. 451–454.
57. Korun N., Asci C., Yilmazlar T. // Int. Surg. — 1997. — Vol. 82, N 4. — P. 417–419.
58. Lean C. L., Delbridge L., Russell P. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 80, N 4. — P. 1306–1311.
59. Leenhardt L. // Ann. Endocrinol. — 1993. — Vol. 54, N 4. — P. 237–240.
60. Li J., Cai S., Zhang J. // Chung. Kuo. I. Hsueh. Ko. Pao. — 1994. — Vol. 16, N 2. — P. 93–97.
61. Lochenov V. B., Steiner R. // Proc. SPIE. — 1994. — Vol. 2325. — P. 145.
62. Louis J. D., Leight G. S., Tyler D. S. // Semin. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 16, N 1. — P. 5–11.
63. Lucas A., Llatjos M., Salinas I. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132, N 6. — P. 677–680.
64. McHenry C. R. et al. // Surg. Oncol. Clin. Am. — 1998. — Vol. 7, N 4. — P. 893–910.
65. Murchesi M. et al. // Ann. Ital. Chir. — 1998. — Vol. 69, N 5. — P. 581–586.
66. Murthy S., Mechanick J. I., Chau P. et al. // J. Nucl. Med. — 1993. — Vol. 34, N 3. — P. 465–466.
67. Naoun A. // Ann. Endocrinol. — 1993. — Vol. 54, N 4. — P. 232–234.
68. Price R., Horvath K., Moore F. D. // Thyroid. — 1993. — Vol. 3, N 2. — P. 87–92.
69. Reschini E., Catania A., Ferrari C. et al. // J. Nucl. Biol. Med. — 1993. — Vol. 37, N 1. — P. 12–17.
70. Rodriguez J. V., Parrilla P., Sola J. et al. // Br. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 1151–1154.
71. Rothenberg H. J., Goellner J. R., Garney J. A. // Am. J. Surg. Pathol. — 1999. — Vol. 23, N 1. — P. 118–125.
72. Russo F. et al. // G. Chir. — 1998. — Vol. 19, N 3. — P. 103–108.
73. Sasaki J., Yoneyama Y., Yamamoto M. et al. // 36-th World Congress of Surgery: Abstract Book. — Lisbon, 1995. — P. 14. — N 53.
74. Shimamoto K., Endo T., Ishigaki T. et al. // J. Ultrasound Med. — 1993. — Vol. 12, N 11. — P. 673–678.
75. Shimizu K. et al. // J. Surg. Oncol. — 1998. — Vol. 69, N 3. — P. 178–180.
76. Shimizu K., Akira S., Jasmi A. Y. et al. // J. Am. Coll. Surg. — 1999. — Vol. 198, N 6. — P. 697–703.
77. Sloan D. A., Schwartz R. W., McGrath P. C. et al. // Curr. Opin. Oncol. — 1995. — Vol. 7, N 1. — P. 47–55.
78. Steinert M., Friedrich T., Keitel R. // Zbl. Chir. — 1998. — Bd 123, N 1. — S. 30–33.
79. Stern W. D., Laniado M., Vogl W. et al. // Fortschr. Röntgenstr. — 1994. — Bd 160, N 1. — S. 3–10.
80. Sugino K., Ito K., Mimura T., Iwasaki H. // 38-th World Congress of the International Society of Surgery: Abstract Book. — Vienna, 1999. — P. 229.
81. Takashima S., Fukuda H., Kobayashi T. // J. Clin. Ultrasound. — 1994. — Vol. 22. — P. 535–542.
82. Wemeau J. L., Bauters C., Caron Ph. et al. // Thyroid and Tissues / Eds J. Orgiazzi et al. — Stuttgart; New York, 1994. — P. 177–183.
83. Werga P., Wallin G., Skoog L. et al. // 38-th World Congress of the International Society of Surgery: Abstract Book. — Vienna, 1999. — P. 228.
84. Wiersinga W. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132, N 6. — P. 661–662.
85. Wilson J. D., Foster D. W., Kronenberg H. M., Larsen P. R. // Williams Textbook of Endocrinology. — 9-th Ed. — Philadelphia, 1998. — P. 482–487.
86. Yasuda K., Ozaki O., Sugino K. et al. // Wld J. Surg. — 1992. — Vol. 16. — P. 958–961.
87. Young G. H. // Surg. Laparosc. Endosc. — 1998. — Vol. 8, N 3. — P. 227–232.
88. Zaichick V., Zaichick S. // Sci. Total Environm. — 1997. — Vol. 206, N 1. — P. 39–56.
89. Zou M. et al. // Eur. J. Cancer. — 1999. — Vol. 35, N 3. — P. 467–472.

Поступила 25.11.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 612.014.1(048.8)

А. В. Кривцов, М. Ю. Меньшиков, В. А. Ткачук

УЧАСТИЕ ТИРОЗИНОВЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ, ПРОТЕИНФОСФАТАЗ И ДОКИНГ БЕЛКОВ В ПРОВЕДЕНИИ СИГНАЛА ОТ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА¹

Лаборатория молекулярной эндокринологии (руководитель — член-корр. РАН В. А. Ткачук) Института экспериментальной кардиологии (дир. — член-корр. РАН В. Н. Смирнов), Российский кардиологический научно-производственный комплекс (ген. директор — акад. Е. И. Чазов) Минздрава РФ, Москва

Процессы роста, дифференцировки, выживания, метаболизма и смерти клеток регулируются фосфорилированием и дефосфорилированием сигнальных белков по специфическим тирозиновым остаткам [86]. Многие рецепторы факторов роста обладают тирозинпротеинкиназной активностью. При взаимодействии ростовых факторов с их рецепторами происходит аутофосфорилирование рецепторных тирозиновых протеинкиназ, выражающееся в их каталитической активации, что приводит к фосфорилированию многих внутриклеточных субстратов этих рецепторов. Считается, что терминация внутриклеточной сигнализации про-

исходит при участии тирозиновых протеинфосфатаз (ТПФ). В то же время последние данные свидетельствуют о том, что ТПФ могут не только подавлять сигнализацию, но и усиливать ее [76].

Инсулин оказывает множественное воздействие на клетку. Он регулирует метаболизм глюкозы в организме [44], а также, являясь фактором роста, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток [71]. Связывание инсулина со своим рецептором (IR) на поверхности клеток активирует протеинкиназный домен рецептора, что приводит к аутофосфорилированию β -субъединицы рецептора с последующим связыванием и фосфорилированием внутриклеточных мишеней инсулинового рецептора — субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1). Этот докинг-белок в фосфорилированном по тирозиновым остаткам состоянии связывает множество сигнальных белков, содержащих SH2-домены, образуя мультисубъединичные сигнальные комплек-

¹Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 99-04-48641) и Соросовской образовательной программы (грант аспиранту А. В. Кривцову а99-37).